

Distribución y fijación de fármacos

Lutske Tampier Q-F

Distribución

Paso del fármaco desde la sangre a los diversos tejidos

La capacidad de los fármacos para distribuirse en el organismo va a depender de:

- Características fisico-químicas del fármaco
 - Coefficiente de partición lípido-agua
 - Disociación (pKa-pH)
 - Peso molecular
 - Capacidad de unirse a proteínas plasmáticas (Kap)
- Características del tejido hacia donde puede distribuirse
 - Flujo sanguíneo al tejido
 - Afinidad del fármaco por el tejido (Kat)
 - Naturaleza del endotelio a atravesar

Tejidos indiferentes

La unión de un fármaco a un tejido indiferente es reversible y no lleva a un cambio en la función de ese tejido, ni ese tejido cambia la estructura química del fármaco

- Proteínas del plasma
- Tejido adiposo
- Tejido muscular
- Huesos, dientes

Proteínas plasmáticas

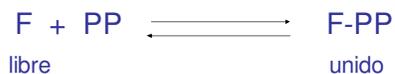
Albumina: Fármacos ácidos débiles
Bilirrubina

Alfa-glicoproteínas: Fármacos bases débiles

Cantidad de fármaco fijado es función de:

- Concentración del fármaco
- Constante de afinidad del fármaco por las proteínas plasmáticas (Kap)
- Cantidad de proteínas plasmáticas

Proteínas plasmáticas



tejido susceptible	efecto farmacológico
tejido activo	biotransformación
emuntorio	excreción

% unión a proteínas del plasma

Sales de litio	0%
Ampicilina	18%
Morfina	35%
Aspirina	50%
Fenitoína	90%
Diazepam	98%
Warfarina	99%

Unión del fármaco a proteínas del plasma es un proceso poco selectivo, fármacos compiten por la unión, lo que lleva a interacciones entre fármacos ⇒

Importancia solamente cuando interactúan:

Fármacos

- Estrecho margen terapéutico
- Alta unión a proteínas plasmáticas (> 80%)
el desplazado ej., warfarina, fenitoína, bilirrubina

Fármacos

- Alta afinidad por proteínas plasmáticas
- Alta concentración de fármaco en sangre
- *el desplazador ej., aspirina, sulfonamidas, cotrimoxazol*

Fijación de fármacos

Tejidos intra vasculares (Kap):

- Proteínas del plasma

Tejidos extravasculares (Kat):

- Tejido adiposo
- Tejido muscular
- Tejido oseo
- Dientes

Fijación a tejidos

Cada tejido tiene su propia Kat y es diferente a Kap

Si $Kap > Kat$ el fármaco permanece en plasma y su concentración plasmática será alta

Si $Kap < Kat$ el fármaco se distribuye preferentemente a los tejidos y su concentración plasmática será baja

Volumen de distribución

Volumen aparente no real o espacio existente en el organismo que está disponible para que el fármaco se distribuya

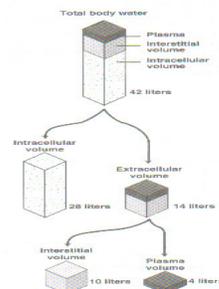
Volumen requerido para que la dosis de fármaco administrada, esté en todo el organismo a la misma concentración que se encuentra en el plasma

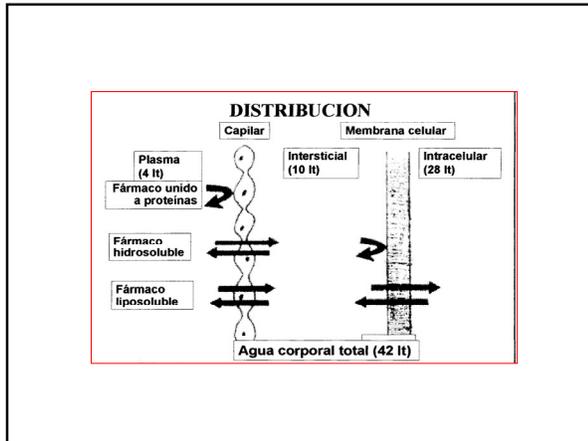
Relaciona dosis administrada con la concentración del fármaco en la sangre

Volumen de distribución

$$Vd = \frac{\text{Fármaco en organismo (dosis)}}{\text{Concentración fármaco en la sangre}(Cp)} = \text{Litros o L/kg}$$

Distribución de agua (Volumen total) en el organismo





Características de la distribución

Los fármacos pueden distribuirse a varios compartimentos: *plasma, fluido intersticial, fluido intracelular, grasa, músculo.*

- Fármacos que se unen en alto % a las proteínas plasmáticas en general permanecen en el plasma y poseen un Vd pequeño
- Fármacos hidrosolubles permanecen en plasma y fluido intersticial y poseen un Vd mediano
- Fármacos liposolubles llegan a todos los compartimentos y se acumulan en los tejidos como grasa y poseen un Vd alto

Volumen de distribución

- Warfarina 9 lt
- Gentamicina 18 lt
- Alcohol 42 lt
- Propranolol 270 lt
- Digoxina 500 lt
- Imipramina 1300 lt

Volumen de distribución

Utilidad en clínica, calcular dosis de carga

$$\text{Dosis de carga} = \text{Vd} \times \text{Conc. plasma}$$

Se desea obtener una concentración de un fármaco en la sangre de alrededor de $30 \mu\text{g/ml}$.

Es necesario conocer el Vd del fármaco (parámetro farmacocinético)

$$\text{dosis a administrar} = 30 \mu\text{g/ml} \times \text{Vd} (700 \text{ L})$$

$$\text{dosis a administrar} = 21 \text{ mg}$$

Volumen de distribución (parámetro farmacocinético)

Depende de las propiedades físico-químicas del fármaco:

- coef. partición lípido/agua
- pKa (disociación)
- K_{ap} y K_{at} (unión a tejidos indiferentes)

Puede variar debido a:

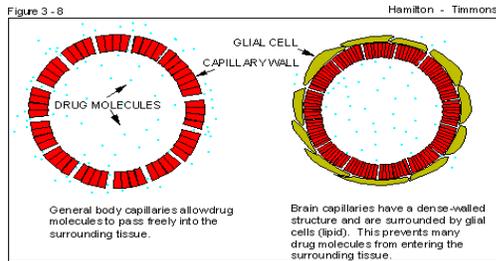
- edad del paciente
- cambios en perfusión sanguínea
- cambios en cantidad de albúmina

Barrera Hematoencefálica

Barrera Placentaria

Barrera hematoencefálica

- Se encuentra cubriendo el cerebro excepto a nivel del hipotálamo y zona del gatillo quimiorreceptora.
- Característica: El endotelio capilar **no presenta poros**, además los capilares están rodeados de tejido conectivo y células de la glía, aumentando el espesor, también hay enzimas biotransformadoras
- Pasan solo fármacos liposolubles, no ionizados, por difusión pasiva. Algunos por sistema transporte facilitado o difusión facilitada



Barrera no actúa en :

- Recién nacidos (2 a 3 semanas)
- Meninges inflamada, isquemias, lesiones destructivas, neoplasias.
- Hipertensión craneal, convulsiones

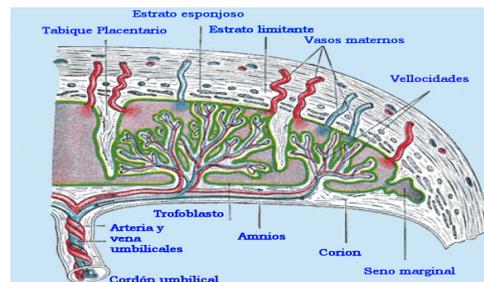
Barrera placentaria

El paso de fármacos a sangre fetal presenta cierta dificultad debido a que capilares fetales están rodeados de vellosidades, células trofoblásticas y mesenquimatosas.

A partir del cuarto mes, la pared se hace más permeable y el área de superficie aumenta a unos 12m^2 hacia el final del embarazo

La transferencia de los fármacos a través de la placenta generalmente se rige por mecanismos básicos tales como difusión pasiva y transporte facilitado

Barrera placentaria



Barrera placentaria

- Muchos fármacos pueden atravesar la barrera placentaria y varios están contraindicados durante la gestación (tóxicos o teratógenicos, adictivos que llevan a producir un síndrome de privación, etc)
- Los fármacos liposolubles pasan rápidamente y sin dificultad y los fármacos hidrosolubles lentamente.
- Diferencia de pH entre sangre materna y la fetal es de 0.1 – 0.2, por lo tanto las bases pueden quedar atrapados en el feto por ser ésta más ácida lo que favorece la forma ionizada del fármaco.